

Трусевич М. О., Картаева А. С., Карпов И. А.¹,
Сильванович Е. А.¹, Анисько Л. А.¹, Тумов Л. П.

ОСОБЕННОСТИ РЕАГИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ МОНОНУКЛЕАРНЫХ ФАГОЦИТОВ И МИЕЛОИДНЫХ СУПРЕССОРНЫХ КЛЕТОК НА ПРИМЕНЕНИЕ МЕТИЛКСАНТИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Государственное учреждение «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», г. Минск, Республика Беларусь

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Аннотация. Настоящее исследование посвящено изучению влияния метилксантинов (пентоксифиллина и теофиллина) на субпопуляции клеток врожденного иммунитета у пациентов со среднетяжелой формой COVID-19. Методом проточной цитометрии проанализированы изменения в составе моноцитов, дендритных и миелоидных супрессорных клеток на фоне терапии. Установлено, что пентоксифиллин оказывает наиболее выраженное нормализующее действие на моноцитарное звено, достоверно увеличивая долю классических моноцитов и снижая уровень промежуточных и неклассических субпопуляций. Оба препарата способствовали нормализации показателей дендритных клеток, поддерживая их концентрацию в референсных пределах. При этом статистически значимого влияния на динамику миелоидных супрессорных клеток выявлено не было. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования метилксантинов, в частности пентоксифиллина, для модуляции иммунного ответа и снижения гипервоспаления при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, метилксантины, теофиллин, пентоксифиллин, система мононуклеарных фагоцитов, миелоидные супрессорные клетки.

Введение. Пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, выявила острую необходимость в изучении патогенетических механизмов тяжелого течения данного заболевания. Ключевую роль в развитии жизнеугрожающих осложнений, таких как острый респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность, играет дисрегуляция врожденного иммунитета. Центральное место в этом процессе занимает система мононуклеарных фагоцитов, включающая моноциты, макрофаги и дендритные клетки, гиперактивация которых приводит к неконтролируемому выбросу провоспалительных цитокинов [1]. Параллельно наблюдается значительная экспансия популяции миелоидных супрессорных клеток (далее – МЛСК), которые, обладая мощной иммуносупрессивной активностью, способствуют формированию вторичного иммунодефицита, создавая тем самым порочный круг, характеризующийся одновременным разрушительным воспалением и неспособностью эффективно бороться с инфекцией [2].

Статья посвящена актуальной теме: поиску фармакологических агентов, способных модулировать дисфункциональный иммунный ответ у пациентов с COVID-19. Перспективной группой препаратов представляются метилксантины (теофиллин, пентоксифиллин), известные своими противовоспалительными и иммунотропными свойствами. Будучи неселективными ингибиторами фосфодиэстераз, они повышают внутриклеточный уровень цАМФ, что опосредует широкий спектр эффектов: подавление активации провоспалительных макрофагов, ингибирование секреции ключевых цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β) и хемокинов, а также потенциально могут влиять на функциональную дифференцировку и активность МЛСК [3]. Однако воздействие метилксантинов на взаимодействие клеточных популяций врожденного иммунитета в контексте COVID-19 остается малоизученным.

Цель работы – изучить особенности реагирования системы мононуклеарных фагоцитов и миелоидных супрессорных клеток на применение метилксантинов у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. Объектом исследования была кровь от пациентов с диагнозом «инфекция COVID-19» (УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска), полученная в период с апреля 2023 г. по октябрь 2024 г. Обследовано 65 пациентов со среднетяжелой формой течения заболевания (22 мужчин и 43 женщины, возраст $(68,1 \pm 4,3)$ лет). Диагноз был подтвержден положительным ПЦР-тестом. Забор крови у пациентов производился на 1 и 5 сутки от установления диагноза. Пациенты с COVID-19 в ходе исследования были разделены на 3 группы: группа К ($n = 40$) – получающие только базисную терапию (группа контроля), группа ПФ ($n = 25$) – в дополнение к базисной терапии получающие

пентоксифиллин по схеме 100 мг 3 раза в сутки в течение 5-6 дней, группа ТФ (n = 20) – в дополнение к базисной терапии получающие теофиллин по схеме 200 мг 2 раза в сутки в течение 5-6 дней.

Субпопуляции моноцитов, дендритных и миелоидных супрессорных клеток определяли методом проточной цитометрии, используя следующие моноклональные антитела: lin (CD3, CD14, CD16, CD19, CD20, CD56), CD11b (клон M1/70), CD11c (клон BU15), CD14 (клон MEM-15), CD15 (клон W6D3), CD16 (клон CB16), CD33 (клон WM53), CD45 (клон HI30), CD123 (клон 6H6) и HLA-DR (клон L243). Для этого цельную кровь окрашивали соответствующими моноклональными антителами. После инкубации в течение 15 мин образцы лизировали раствором RBC Lysis Buffer (BioLegend, Inc., США). Оставшиеся лейкоциты промывали после лизиса фосфатно-солевым буфером (далее – ФСБ), pH 7,2 (Capricorn Scientific GmbH, Германия). После восстановления в ФСБ клетки анализировали с помощью проточного цитофлуориметра FACSCalibur (Becton Dickinson, США). Гейтирование проводили согласно общепринятым методикам [4, 5]. Для корректной настройки параметров компенсации для каждой группы образцов готовили single-stained контроли. Данные анализировали при помощи программы FACSDiva v7.0.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10. Значения показателей представлены в виде Me (25–75), где Me – медиана, а 25 и 75 – интерквартильный размах в виде 25 и 75 перцентилей. Для сравнения двух независимых выборок применяли U-критерий Манна – Уитни. Для сравнения зависимых выборок (до и после лечения) применяли парный критерий Уилкоксона. В качестве критерия достоверности различий показателей принимали уровень значимости $p < 0,05$. Для получения адекватной количественной оценки эффекта от лечебного воздействия рассчитывали коэффициент g Хеджеса. Расчет проводили с помощью онлайн-калькулятора. Для логической завершенности расчетов в работе приведены часто встречающиеся правила для оценки размеров эффекта: малый – до 0,2; средний – от 0,2 до 0,8; большой – от 0,8 до 1,3; очень большой – более 1,3 [6].

Результаты и их обсуждение. Изменения в структуре субпопуляций моноцитов. Моноцитам отводится центральная роль в патогенезе заболевания COVID-19, поскольку именно эти клетки, являясь ключевыми эффекторами врожденного иммунитета, не только первыми реагируют на вирусную инвазию, но и во многом определяют дальнейшее развитие болезни. В ходе данного исследования были изучены общее содержание и основные субпопуляции моноцитов периферической крови пациентов: классические моноциты с фенотипом CD14⁺⁺CD16⁻, промежуточные моноциты с фенотипом CD14⁺⁺CD16⁺ и неклассические моноциты с фенотипом CD14^{+/}-CD16⁺. Средние значения относительного содержания субпопуляций моноцитов у пациентов обследуемых групп в динамике заболевания, полученные в ходе исследования, представлены в таблице 1.

Результаты показывают значительное снижение уровня моноцитов после лечения, что может свидетельствовать о положительном влиянии терапии на воспалительный процесс у пациентов с COVID-19. Отмечена средняя степень терапевтического эффекта для групп К и ПФ (g Хеджеса 0,78 и 0,53 соответственно), и высокая – для группы ТФ (g Хеджеса = 0,82). Уровень HLA-DR на моноцитах после лечения оставался стабильным при всех схемах лечения, терапия с теофиллином демонстрировала статистически значимые изменения в сравнении с группой на базисной терапии, что может быть важно для понимания активности гуморального иммунного ответа, так как HLA-DR⁺ антигены относятся к семейству молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, обеспечивают распознавание антигенных мотивов чужеродных структур и представление иммуоэпитопов субпопуляциям зрелых CD4⁺ Т-лимфоцитов [7].

Таблица 1 – Содержание субпопуляций моноцитов периферической крови пациентов с COVID-19 в динамике заболевания, Me (Q1–Q3)

Параметр	Группа	Пациенты		Мера эффекта коэфф. g Хеджеса	Уровень значимости, p	
		с COVID-19 на 1 сутки (П1)	с COVID-19 на 5 сутки (П2)		П1 против П2 ¹⁾	К против ПФ/ТФ ²⁾
Моноциты, % Норма: 2–9 %	К	10,90 (7,68–12,83)	7,70 (6,60–10,00)	0,78	p < 0,05	-
	ПФ	10,00 (7,20–14,30)	8,80 (7,30–10,43)	0,53	p < 0,05	-
	ТФ	9,40 (8,35–12,43)	8,35 (7,40–9,60)	0,82	p < 0,05	-
HLA-DR ⁺ , % Норма: 82,86–88,68 %	К	95,55 (92,88–97,35)	96,60 (94,60–97,90)	0,12	-	-
	ПФ	96,60 (88,80–98,50)	96,60 (81,23–98,90)	0,33	-	-
	ТФ	98,35 (96,23–99,28)	98,30 (97,03–99,48)	0,02	-	p < 0,05

Параметр	Группа	Пациенты		Мера эффекта коэфф. g Хеджеса	Уровень значимости, p	
		с COVID-19 на 1 сутки (П1)	с COVID-19 на 5 сутки (П2)		П1 против П2 ¹⁾	К против ПФ/ТФ ²⁾
Классические моноциты, % Норма: 80,60–84,15 %	К	57,60 (50,08–69,28)	73,40 (66,50–78,70)	1,06	p < 0,05	
	ПФ	51,00 (38,80–64,70)	81,45 (76,70–84,63)	2,34	p < 0,05	p < 0,05
	ТФ	61,80 (52,24–71,78)	76,20 (67,95–80,30)	1,07	p < 0,05	-
Промежуточные моноциты, % Норма: 8,33–11,37 %	К	32,40 (25,30–41,68)	21,90 (17,70–29,10)	0,94	p < 0,05	-
	ПФ	38,40 (28,50–54,80)	13,10 (11,18–16,70)	2,16	p < 0,05	p < 0,05
	ТФ	32,40 (24,35–40,55)	19,95 (11,85–26,05)	1,09	p < 0,05	-
Неклассические моноциты, % Норма: 5,18–7,27 %	К	7,55 (2,75–10,98)	2,90 (1,40–6,00)	0,80	p < 0,05	-
	ПФ	8,30 (5,20–10,70)	3,80 (2,40–8,38)	1,01	p < 0,05	-
	ТФ	5,75 (4,30–7,20)	4,65 (3,25–7,31)	0,15	-	-
¹⁾ тест Уилкоксона; ²⁾ тест Манна – Уитни. Примечание – «-» – данные недостоверны.						

Результаты исследования групп пациентов с COVID-19 показали значительные изменения в процентном соотношении классических, промежуточных и неклассических моноцитов до и после лечения различными методами терапии. Начало заболевания характеризуется существенным снижением субпопуляции классических моноцитов и увеличением промежуточных. Для классических моноцитов наблюдалось увеличение процентного соотношения после лечения для всех исследуемых групп, причем все сравнения показывали статистическую значимость на уровне $p < 0,05$. Однако наиболее выраженный терапевтический эффект среди всех схем лечения наблюдался в группе пациентов, получавших пентоксифиллин, о чем свидетельствует очень высокий уровень коэффициента g Хеджеса = 2,34 ($p < 0,05$). В случае промежуточных моноцитов наблюдалось снижение процентного соотношения после лечения всеми тремя методами терапии по сравнению с уровнем значимости до лечения. Диапазон значений терапевтического эффекта составил 0,94–2,16, причем все сравнения были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Для неклассических моноцитов наблюдалось снижение процентного соотношения после лечения в группах К и ПФ по сравнению с показателями до лечения. Мера эффекта варьировалась в пределах 0,80–1,01. В группе ТФ отмечено незначительное снижение неклассических моноцитов с 5,75 до 4,65 % (g Хеджеса = 0,15).

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что наблюдаемое значительное снижение общего уровня моноцитов после лечения отражает положительное влияние терапии на системное воспаление при COVID-19, поскольку избыточная активация и накопление моноцитарных клеток ассоциированы с развитием цитокинового шторма. Статистически значимое увеличение доли классических моноцитов на фоне снижения промежуточных и неклассических субпопуляций, особенно выраженное в группе пентоксифиллина (g Хеджеса = 2,34), свидетельствует о восстановлении иммунного гомеостаза, так как классические моноциты выполняют преимущественно противовоспалительные и репаративные функции, в то время как промежуточные и неклассические субпопуляции ассоциированы с продукцией провоспалительных цитокинов и эндотелиальной дисфункцией. Стабильный уровень экспрессии HLA-DR на моноцитах во всех группах указывают на сохранение антиген-презентирующей функции, критически важной для активации CD4+ Т-лимфоцитов и формирования адаптивного иммунного ответа. Таким образом, применение метилксантинов, в особенности пентоксифиллина, способствует нормализации моноцитарного звена иммунитета, снижая гипервоспаление и потенциально улучшая клинические исходы у пациентов с COVID-19.

Изменения в профиле субпопуляций дендритных клеток. Роль дендритных клеток (далее – ДК) при COVID-19 лишь недавно начала привлекать внимание исследователей. Термин «дендритная клетка» используется для описания функционально сходных клеток различного происхождения, способных как активировать Т-клетки, так и индуцировать адаптивный иммунный ответ. CD11c – плазмоцитоидные ДК (далее – пДК) происходят из лимфоидных предшественников, тогда как CD11c+ – миелоидные

ДК (далее – мДК) тесно связаны с моноцитами и происходят из миелоидных клеток-предшественников. Дендритные клетки можно рассматривать как связующее звено между врожденной и адаптивной иммунной системой [8, 9].

Данные относительного содержания ДК в периферической крови пациентов с инфекцией COVID-19 в динамике заболевания, полученные в ходе исследования, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Содержание субпопуляций дендритных клеток в периферической крови пациентов с COVID-19 в динамике, Ме (Q1–Q3)

Параметр	Группа	Пациенты		Мера эффекта коэфф. g Хеджеса	Уровень значимости, p	
		с COVID-19 на 1 сутки (П1)	с COVID-19 на 5 сутки (П2)		П1 против П2 ¹⁾	К против ПФ/ТФ ²⁾
пДК, % Норма: 0,137–0,197 %	К	0,116 (0,070–0,199)	0,100 (0,050–0,207)	0,08	-	-
	ПФ	0,223 (0,130–0,243)	0,129 (0,088–0,188)	0,74	p < 0,05	p < 0,05
	ТФ	0,235 (0,145–0,318)	0,335 (0,183–0,540)	0,53	p < 0,05	-
мДК, % Норма: 0,241–0,386 %	К	0,292 (0,099–0,428)	0,233 (0,123–0,313)	0,47	-	-
	ПФ	0,353 (0,053–0,437)	0,395 (0,144–0,488)	0,04	-	-
	ТФ	0,244 (0,103–0,478)	0,277 (0,153–0,403)	0,05	-	-

¹⁾ тест Уилкоксона;
²⁾ тест Манна – Уитни.
Примечание – «-» – данные недостоверны.

При изучении плазмоцитоидных дендритных клеток было отмечено, что базисная терапия не показала значимого эффекта. Применение пентоксифиллина привело к статистически значимому снижению пДК ($p < 0,05$) до референсных значений, в то время как применение теофиллина демонстрировало значительное увеличение уровня этих клеток с 0,235 до 0,335 % ($p < 0,05$). Уровень терапевтического эффекта пентоксифиллина и теофиллина составил 0,74 и 0,53 соответственно, что свидетельствует о среднем эффекте.

При изучении миелоидных дендритных клеток было выявлено, что базисная терапия показала средний эффект снижения мДК (g Хеджеса = 0,47). Применение пентоксифиллина и теофиллина приводило к незначительному повышению мДК и удержанию показателей в пределах референсных значений. Следует отметить, что при коронавирусной инфекции, как показали в своих работах Borchering L. с коллегами [9], происходит нарушение созревания ДК. Хотя незрелые ДК продолжают рекрутироваться, в конечном итоге они не могут выполнить свою основную роль: добраться до лимфатических узлов и активировать Т-лимфоциты. Это приводит к заметному накоплению ДК в легких и предотвращает эффективный Т-клеточный ответ [9, 10].

Таким образом, применение пентоксифиллина и теофиллина может оказывать модулирующее влияние на поддержание баланса ДК при инфекции COVID-19 и потенциально способствовать восстановлению эффективного противовирусного Т-клеточного ответа за счет нормализации процессов презентации антигена и миграции ДК.

Изменения в профиле миелоидных супрессорных клеток. Актуальность изучения МЛСК при COVID-19 обусловлена их ключевой ролью в иммунопатогенезе заболевания, поскольку эти клетки, экспансия которых ассоциирована с тяжелым течением инфекции, создают уникальную иммуносупрессивную микросреду за счет подавления функций Т-лимфоцитов и NK-клеток через механизмы, опосредованные аргиназой-1, активными формами кислорода и провоспалительными цитокинами, что приводит к нарушению противовирусного иммунного ответа и способствует персистенции вируса, одновременно усугубляя дисбаланс между чрезмерным воспалением и иммунным параличом, что делает их не только важным прогностическим маркером, но и потенциальной терапевтической мишенью для восстановления эффективного иммунного контроля [11]. В данном исследовании были определены основные популяции МЛСК: моноцитарные (далее – М-МЛСК) с фенотипом CD14+HLA-DR-, гранулоцитарные (далее – Г-МЛСК) с фенотипами lin-HLA-DR-CD11b+CD15+ и lin-HLA-DR-CD11b+CD33+. Данные полученные в ходе исследования относительного содержания МЛСК в периферической крови пациентов с инфекцией COVID-19 представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Содержание М-МЛСК и Г-МЛСК в периферической крови пациентов с инфекцией COVID-19 в динамике, Ме (Q1–Q3)

Параметр	Группа	Пациенты		Мера эффекта коэфф. g Хеджеса	Уровень значимости, р	
		с COVID-19 на 1 сутки (П1)	с COVID-19 на 5 сутки (П2)		П1 против П2 ¹⁾	К против ПФ/ТФ ²⁾
М-МЛСК, % Норма: 0,2–0,37 %	К	0,67 (0,35–1,20)	0,81 (0,55–1,49)	0,20	-	-
	ПФ	1,00 (0,41–1,93)	0,76 (0,343–1,72)	0,32	-	-
	ТФ	0,46 (0,28–0,90)	0,49 (0,38–0,97)	0,16	-	-
Г-МЛСК CD15+, % Норма: 0,032–0,081 %	К	0,104 (0,017–0,187)	0,116 (0,057–0,177)	0,23	-	-
	ПФ	0,040 (0,013–0,060)	0,040 (0,024–0,145)	0,34	-	-
	ТФ	0,090 (0,020–0,360)	0,194 (0,085–0,498)	0,36	-	-
Г-МЛСК CD33+, % Норма: 0,018–0,097 %	К	0,080 (0,040–0,250)	0,137 (0,087–0,217)	0,01	-	-
	ПФ	0,087 (0,023–0,527)	0,184 (0,144–0,428)	0,17	-	-
	ТФ	0,225 (0,040–0,453)	0,290 (0,135–0,500)	0,09	-	p < 0,05
¹⁾ тест Уилкоксона; ²⁾ тест Манна – Уитни. Примечание – «-» – данные недостоверны.						

Результаты исследования М-МЛСК показали, что на 1 сутки заболевания у пациентов всех групп уровень М-МЛСК был значительно повышен относительно нормы (0,2–0,37 %). На 5 сутки в контрольной группе и группе ПФ наблюдалась тенденция к дальнейшему росту их количества (0,81 % и 0,76 % соответственно), в то время как в группе теофиллина показатели оставались стабильно низкими (0,49 %). Однако размер эффекта терапии во всех группах был минимальным (g Хеджеса: 0,16–0,32), что указывает на отсутствие статистически значимого влияния терапии на данную популяцию клеток.

Анализ Г-МЛСК CD15+ выявил разнонаправленную динамику. В контрольной группе и группе ТФ отмечалось повышение уровня Г-МЛСК к 5 суткам (0,116 % и 0,194 % соответственно), в то время как в группе ПФ их концентрация оставалась стабильной и близкой к нормальным значениям (0,04 %). Для субпопуляции Г-МЛСК CD33+ во всех группах наблюдалось увеличение показателей после лечения, наиболее выраженное в группе ПФ (с 0,087 до 0,184 %). При этом размеры эффектов были незначительными (g Хеджеса: 0,01–0,36), что также не позволяет говорить о статистически значимом воздействии.

Проведенное исследование не выявило статистически значимого влияния терапии метилксантинами (пентоксифиллином и теофиллином) на динамику МЛСК у пациентов с COVID-19. Отмечаемые изменения в уровнях М-МЛСК и Г-МЛСК носят разнонаправленный характер и, вероятно, отражают естественную динамику иммунного ответа при COVID-19, а не эффект терапии. Отсутствие значимого снижения МЛСК на фоне лечения может объясняться их ключевой ролью в патогенезе COVID-19 через создание иммуносупрессивной микросреды, что делает их резистентными к краткосрочным воздействиям.

Заключение. На основании проведенного исследования можно заключить, что применение пентоксифиллина и теофиллина у пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 оказывает модулирующее влияние на дисрегулированные популяции клеток врожденного иммунитета. Терапия пентоксифиллином продемонстрировала наиболее выраженный эффект, проявляющийся в достоверном увеличении доли классических моноцитов и снижении уровней промежуточных и неклассических моноцитов, а также в нормализации количества пДК. Теофиллин показал статистически значимое влияние на экспрессию HLA-DR на моноцитах и привел к увеличению пула пДК. Оба препарата способствовали поддержанию количественных показателей мДК в пределах референсных значений, что потенциально может благоприятно влиять на формирование адекватного адаптивного иммунного ответа.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что адъювантная терапия метилксантинами может рассматриваться как перспективное направление для коррекции иммунных нарушений при COVID-19, в первую очередь за счет воздействия на моноцитарное звено и ДК. Однако отсутствие значимого влияния на популяцию МЛСК подчеркивает сложность иммунопатогенеза заболевания и указывает на необходимость дальнейших исследований для определения оптимальных схем терапии, мишеней и оценки долгосрочного клинического эффекта.

Сведения о НИР. НИР «Оценить воздействие метилксантинов на состояние клеточного иммунного ответа и их клиническую эффективность у пациентов с COVID-19», регистрационный номер 20230262.

Литература

1. Merad, M. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages / M. Merad, J. C. Martin // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – Vol. 20, iss. 6. – P. 355–362.
2. Expansion of myeloid-derived suppressor cells in patients with severe coronavirus disease (COVID-19) / C. Agrati, A. Sacchi, V. Bordoni [et al.] // *Cell Death and Differentiation*. – 2020. – Vol. 27, iss. 11. – P. 3196–3207.
3. Adenosine 5'-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation / M. J. Bours, E. L. Swennen, F. Di Virgilio [et al.] // *Pharmacology and Therapeutics*. – 2006. – Vol. 112, iss. 2. – P. 358–404.
4. Evaluation of a 12-color flow cytometry panel to study lymphocyte, monocyte, and dendritic cell subsets in humans / P. Autissier, C. Soulas, T. H. Burdo, K. C. Williams // *Cytometry A*. – 2010. – Vol. 77, iss. 5. – P. 410–419.
5. A new procedure to analyze polymorphonuclear myeloid derived suppressor cells in cryopreserved samples cells by flow cytometry / A. Sacchi, N. Tumino, G. Grassi [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, iss. 8. – Art. № e0202920.
6. Корнеенков, А. А. Оценка размера эффекта клинического воздействия в оториноларингологии / А. А. Корнеенков, И. В. Фанта // *Российская оториноларингология*. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 42–50.
7. Титов, Л. П. Роль клеток системы мононуклеарных фагоцитов и регуляторных Т-лимфоцитов в формировании состояния иммуносупрессии при сепсисе / Л. П. Титов, М. О. Трусевич, Ю. Л. Горбич // *Доклады НАН Беларуси*. – 2022. – Т. 66, № 3. – С. 330–337.
8. Титов, Л. П. Моноциты, макрофаги, дендритные и миелоидные супрессорные клетки: генез, классификация, иммунобиологические свойства / Л. П. Титов // *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 363–382.
9. Impaired dendritic cell homing in COVID-19 / L. Borchering, A. S. Teksen, B. Grosser [et al.] // *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 8. – Art. № 761372.
10. Maturation signatures of conventional dendritic cell subtypes in COVID-19 suggest direct viral sensing / L. Marongiu, G. Protti, F. A. Facchini [et al.] // *European Journal of Immunology*. – 2022. – Vol. 52, iss. 1. – P. 109–122.
11. Early expansion of myeloid-derived suppressor cells inhibits SARS-CoV-2 specific T-cell response and may predict fatal COVID-19 outcome / A. Sacchi, G. Grassi, V. Bordoni [et al.] // *Cell Death and Disease*. – 2020. – Vol. 11. – Art. № 921.

Trusevich M. O., Kartaeva A. S., Karpov I. A.¹, Silvanovich E. A.¹, Anis'ko L. A.¹, Titov L. P.

THE RESPONSE PECULIARITIES OF THE MONONUCLEAR PHAGOCYTES SYSTEM AND MYELOID SUPPRESSOR CELLS TO THE USE OF METHYLXANTHINES IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

State institution «Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health», Minsk, Belarus

¹Educational institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Belarus

This study examines the effects of methylxanthines (pentoxifylline and theophylline) on innate immune cell subsets in patients with moderate COVID-19. Flow cytometry was used to analyze changes in the content of monocytes, dendritic, and myeloid-derived suppressor cells during therapy. Pentoxifylline was found to have the most pronounced normalizing effect on the monocyte population, significantly increasing the proportion of classical monocytes while decreasing the levels of intermediate and non-classical subsets. Both drugs promoted the normalization of dendritic cell parameters, maintaining their concentration within reference limits. However, no statistically significant effect on myeloid-derived suppressor cell dynamics was detected. These data demonstrate the potential of methylxanthines, particularly pentoxifylline, to modulate the immune response and reduce hyperinflammation in COVID-19.

Keywords: COVID-19, methylxanthines, theophylline, pentoxifylline, mononuclear phagocyte system, myeloid-derived suppressor cells.

References

1. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature Reviews Immunology*. 2020; 20(6): 355–62.
2. Agrati C., Sacchi A., Bordoni V. et al. Expansion of myeloid-derived suppressor cells in patients with severe coronavirus disease (COVID-19). *Cell Death and Differentiation*. 2020; 27(11): 3196–207.

3. Bours M.J., Swennen E.L., Di Virgilio F. et al. Adenosine 5'-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation. *Pharmacology and Therapeutics*. 2006; 112(2): 358–404.
4. Autissier P., Soulas C., Burdo T.H., Williams K.C. Evaluation of a 12-color flow cytometry panel to study lymphocyte, monocyte, and dendritic cell subsets in humans. *Cytometry A*. 2010; 77(5): 410–9.
5. Sacchi A., Tumino N., Grassi G. et al. A new procedure to analyze polymorphonuclear myeloid derived suppressor cells in cryopreserved samples cells by flow cytometry. *PLoS One*. 2018; 13(8): e0202920.
6. Korneenkov A.A., Fanta I.V. Estimating the effect size of clinical interventions in otolaryngology. *Russian otolaryngology*. 2020; 19(2): 42–50. (in Russian)
7. Titov L.P., Trusevich M.O., Gorbich Yu.L. The role of cells of the mononuclear phagocyte system and regulatory T-lymphocytes in the formation of the state of immunosuppression in sepsis. *Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*. 2022; 66(3): 330–7. (in Russian)
8. Titov L.P. Monocytes, macrophages, dendritic and myeloid suppressor cells: genesis, classification, immunobiological properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*. 2018; 15(3): 363–82. (in Russian)
9. Borchering L., Teksen A.S., Grosser B. et al. Impaired Dendritic Cell Homing in COVID-19. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2021; 4(8): 761372.
10. Marongiu L., Protti G., Facchini F.A. et al. Maturation signatures of conventional dendritic cell subtypes in COVID-19 suggest direct viral sensing. *European Journal of Immunology*. 2022; 52(1): 109–22.
11. Sacchi A., Grassi G., Bordoni V. et al. Early expansion of myeloid-derived suppressor cells inhibits SARS-CoV-2 specific T-cell response and may predict fatal COVID-19 outcome. *Cell Death and Disease*. 2020; 11(10): 921.

e-mail для переписки: lab.kemicro@belriem.by

Поступила 12.09.2025

ISSN 2076-3778

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ
И ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ»

ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА

Сборник научных трудов

Выпуск 35

Гомель
Редакция газеты «Гомельская праўда»
2025